

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

TS-390

2/4

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 7月16日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-206745

[ ST.10/C ]:

[ JP2002-206745 ]

出 願 人

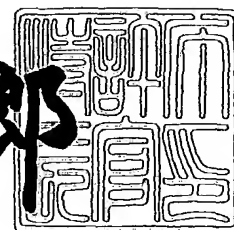
Applicant(s):

東ソー株式会社

2003年 6月13日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3046361

【書類名】 特許願

【整理番号】 PA211-0817

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 B01J 19/00

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県横浜市保土ヶ谷区仏向町1689-1-306

    【氏名】 二見 達

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県相模原市相模大野7-37-17-504

    【氏名】 大川 朋裕

【発明者】

    【住所又は居所】 座間市入谷5-2598-3-701

    【氏名】 及川 智之

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県大和市深見3409-1

    【氏名】 片山 晃治

【特許出願人】

    【識別番号】 000003300

    【氏名又は名称】 東ソー株式会社

    【代表者】 土屋 隆

    【電話番号】 (03)5427-5134

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 003610

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】流体攪拌方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 2 種以上の流体が、隣り合う流体と流体進行方向に沿って接触し、前記 2 種以上の流体の境界を保ちながら流れる形状をした微小流路を有する構造体に対し、前記流体に微粒子を混入させ、流体境界を保ちながら各々の流体内で攪拌することを特徴とする流体攪拌方法。

【請求項 2】 前記構造体が、流体を導入するための 2 以上の導入口と、導入された前記流体を流すための 1 以上の微小流路と、前記流体を排出するための 1 以上の排出口とを有し、前記微小流路が前記導入口及び前記排出口に連通した微小流路構造体であることを特徴とする流体攪拌方法。

【請求項 3】 前記微粒子が混入される流体が親水性媒体であり、かつ前記混入する微粒子の表面が親水性であることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の流体攪拌方法。

【請求項 4】 前記微粒子が混入される流体が疎水性媒体であり、かつ前記混入する微粒子の表面が疎水性であることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の流体攪拌方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、化学反応や液滴生成、分析などを行なう微小流路を有する微小流路構造体において、微小流路に導入した流体の化学反応および生成物の抽出、分離を行なうに好適な微小流路内の流体を攪拌する方法に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

近年、数 c m 角のガラス基板上に長さが数 c m 程度で、幅と深さがサブ  $\mu$  m から数百  $\mu$  m の微小流路を有する微小流路構造体を用い、流体を微小流路へ導入することにより化学反応を行う研究が注目されている。このような微小流路では、例えば、『Fast and high conversion phase-

transfer synthesis exploiting the liquid-liquid interface formed in a microchannel chip』(H. Hisamoto et. al. (H. ひさもと ら), Chem. Commun., 2662-2663頁, 2001年発行)に示されるように、微小空間での短い分子間距離および大きな比界面積の効果による分子のすみやかな拡散により、特別な攪拌操作を行なわなくとも効率の良い化学反応を行なうことができることや、反応によって生じた目的化合物が反応相から抽出相へすばやく抽出、分離されることによって、引き続いて起こる副反応が抑えられることが示唆されている。

## 【0003】

上記の例等では、図1に示すようにY字状の微小流路に原材料を溶かした水相(1)と有機相(2)を導入し、Y字の合流部分で形成される有機相と水相の流体境界(3)で反応を起こしている。一般的に、マイクロスケールの流路内ではレイノルズ数が1より小さいケースがほとんどであり、よほど流速を大きくしない限りは図1に示すような層流の状態となる。また、拡散時間は微小流路の幅(9)の2乗に比例するので、微小流路の幅(9)を小さくするほど反応液を能動的に混合しなくとも分子の拡散によって混合が進み、反応や抽出が起こりやすくなる。また、図2に示すように、微小流路の流体排出口(12)もY字にしておけば、比較的容易に水相と有機相を分離する事ができ、これを利用して2種類の液相間で抽出操作、分離操作などが行われている。

## 【0004】

しかしながら、例えば、『集積型マイクロリアクターチップ』(藤井、「ながれ」、20巻、99~105頁、2001年発行)に示されるように、通常、図1のような場合、反応の進行は主に流体境界(3)で進行するため、分子の拡散効果だけでは反応生成物が流体境界(3)に蓄積され、前述した微小空間での反応の特徴である効率の良い化学反応、すばやく抽出、分離および副反応の抑制といった効果を十分に得る事ができない。前述したように微小流路の幅(9)を狭くすればさらに拡散時間を短くでき、流体境界(3)での生成物の蓄積を抑える事はできるが、微小流路の幅(9)が狭いほど圧力損失が大きくなるため送液自

体が難しくなり現実的ではない。また、能動的に流体境界を崩して混合すれば、生成物は流路内に均一に分布させることができるので反応の効率は向上する可能性はあるが、流体は懸濁状になり生成物を反応相から容易に分離することができず、抽出、分離の効果や副反応の抑制効果が十分得られない。

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、かかる従来の実状に鑑みて提案されたものであり、反応に必要な原料を含んだ2種以上の流体が、隣り合う流体と流体進行方向に沿って接触し、流体境界を保ちながら流れる形状をした微小流路を有する構造体において、前記流体境界で2種以上の流体を接触させて反応を起こさせ、生成物を反応相から抽出相に抽出し分離する場合、微小流路内で各流体の流体境界を保ちながら、反応生成物が流体境界で蓄積されずに抽出相内でよりすみやかに均一に分散させるための微小流路内の流体を攪拌する方法を提供することにある。

#### 【0006】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は上記課題を解決するものとして、2種以上の流体が、隣り合う流体と流体進行方向に沿って接触し、前記2種以上の流体の境界を保ちながら流れる形状をした微小流路を有する構造体に対し、前記流体に微粒子を混入させ、流体境界を保ちながら各々の流体内で攪拌することにより、上記従来技術による課題を解決することができ、遂に本発明を完成するに至った。

#### 【0007】

以下、本発明を詳細に説明する。

#### 【0008】

本発明の流体攪拌方法は2種以上の流体が、隣り合う流体と流体進行方向に沿って接触し、前記2種以上の流体の境界を保ちながら流れる形状をした微小流路を有する構造体に対し、前記流体に微粒子を混入させ、流体境界を保ちながら各々の流体内で攪拌する方法である。このようにすることで、流体に混入した微粒子が流体内で動き、流体の流れの方向が変化するので、微粒子が混入した流体のみが攪拌される。これにより、反応に必要な原料を含んだ2以上の流体を、微小

流路内で流体の進行方向に互いの流体境界で接触させて反応を起こさせ、反応生成物を反応相から抽出相に抽出し分離する場合、各流体の流体境界が保たれながらその流体内で攪拌されるため、反応生成物が流体境界で蓄積されずに抽出相内でよりすみやかに均一に分散し十分な反応および抽出効果を得る事ができる。また、各流体が流体境界を保持しているので、生成物が抽出された抽出相を反応相から容易に分離することができ、引続きおこる副反応の抑制等の効果を十分に得る事ができる。

## 【0009】

また、この微小流路内の流体攪拌方法に用いられる微小流路構造体は、流体を導入する微小なポンプなどの流体導入手段を構造体自体に備えていても良いが、その構造を単純にして構成しやすくし、微粒子を混入した流体を容易に微小流路に導入するためには、流体導入手段は外部に備えた方が好ましく、すなわち、本発明の流体攪拌方法に用いられる構造体は、流体を導入するための2以上の導入口と、導入された前記流体を流すための1以上の微小流路と、前記流体を排出するための1以上の排出口とを有し、前記微小流路が前記導入口及び前記排出口に連通した微小流路構造体であることが好ましい。この場合、微小流路構造体の外部に設置したシリンジポンプなどから前記流体導入口から攪拌する流体に微粒子を混入させることで微小流路に容易に導入することができる。なお、本発明に用いられる微小流路構造体は、基板に微小流路を形成したあと、導入口と排出口に相当する位置に貫通口を開けた基板と同サイズのカバー体を積層することで微小流路を密閉する構造の微小流路構造体であっても良い。また、微小流路の幅が数 $\mu\text{m}$ ～数百 $\mu\text{m}$ 程度、深さが数十 $\mu\text{m}$ 程度であり、この微小流路内を微粒子が詰まらず流れる必要があることから、微粒子の粒径は、微小流路の幅や深さより一桁程度小さくなるように、サブミクロンから数十 $\mu\text{m}$ 程度である事が好ましい。また微粒子の個数も、微粒子を混入した流体に一定の攪拌効果が得られ、微小流路内を微粒子が詰まらず流れれば特に制限はない。また微粒子の材質は、シリカなどの無機材料やスチレンやアクリルなどの樹脂材料など、混入する流体に溶解しないものであれば特に制限はない。また、微粒子の表面が微粒子本体の材質に対して親水性あるいは疎水性に改質されていても良い。

## 【0010】

また、微小流路に2種以上の流体を導入した場合、前述したように層流が比較的容易に形成され流体境界が形成されるが、その流体内で微粒子を混入して攪拌を行なった場合、微粒子が流体境界を越えて動くことにより、層流と層流の流体境界が不安定になる。このように、流体境界が崩れて2種以上の流体が懸濁状になると抽出相の分離が難しくなる。そこで流体境界を確実に保持するためには、微粒子を混入する流体が水、エタノールといった親水性媒体の場合は、微粒子の表面が水酸基、カルボキシル基といった官能基を有する親水性の微粒子を用い、微粒子を混入する流体がヘキサン、酢酸エチルといった疎水性媒体の場合は、微粒子の表面がオクタデシル基、ブチル基といった官能基を有する疎水性の微粒子を用いることが好ましい。これにより、1つの流体に混入させた微粒子が、その流体と流体境界で接触している流体に流体境界を越えて動くことを抑えることができ、流体境界を安定に保ったまま微粒子が混入している流体を攪拌することができる。

## 【0011】

本発明の微小流路内で流体を攪拌する方法の概念図を図3に示す。なお、図3では、2種の流体を導入した場合の例を示している。図3に示すように微粒子(8)が微小流路(5)内壁にぶつかったり、微粒子(8)がお互いにぶつかったりすることで、流体の流れの向きが変わり攪拌効果を得ることができる。なお図3では、微小流路(5)を流れる片方の流体に微粒子(8)を混入させて攪拌を行なった例であるが、両方の流体に微粒子(8)を混入して、両方の流体を攪拌してもよい。

## 【0012】

また、攪拌効果をさらに上げるためには、図4に示すように、流体の流れを維持できる程度に張り出した微細な突起(4)を微小流路(5)の内壁に複数形成させてもよい。この微細な突起(4)は、実質的に微小流路(5)を塞がない高さと幅を有しておれば特に制限はない。また突起(4)の数も実質的に微小流路(5)を塞がず各々の突起(4)の形状を保持できる数であれば制限はない。また突起(4)の配列の仕方も特に制限はなく、規則正しく配列させても、ランダ

ムに配置しても良い。突起（４）の形状は、図４に示すような山状の突起であっても良いし、壁状の突起であっても良く特に制限はない。このようにすることで、混入した微粒子（８）や流体そのものが、微細な突起（４）にぶつかることにより流体の流れの方向がより大きく変化し、より大きな攪拌効果を得ることができる。

#### 【0013】

また、流体境界（３）をさらに確実に安定に保持するために、図５に示すように、流体境界上に流体の進行方向（１６）に沿って、流路深さ以下の高さの仕切り壁（７）を微小流路内に形成しても良い。この仕切り壁（７）は、流路深さに対して低すぎると流体境界を確実に保持する効果が小さくなり、高すぎると流体と流体の接触面積が少なくなり、流体境界（３）での反応や抽出の効果が得られなくなることがある。従って、微小流路（５）の全体にわたって仕切り壁（７）と流体とが接触する面積が２つの流体境界（３）での断面積の１０％～９０％程度になるように、仕切り壁（７）の高さを設定することが好ましく、さらには、微小流路全体にわたって仕切り壁（７）と流体とが接触する面積が２つの流体境界（３）での断面積の５０％程度になるように仕切り壁（７）の高さを設定することがより好ましい。また仕切り壁（７）は、流体の進行方向（１６）に対して高さが変化しても良いし、流体の進行方向（１６）に対して仕切り壁（７）がある所と無いところが任意の間隔で交互に配置され不連続になっていても良く、さらに両方合わさった態様としても差し支えない。ここで、幅が数 $\mu\text{m}$ ～数百 $\mu\text{m}$ であり、長さが数 $\text{cm}$ ～数十 $\text{cm}$ 程度の微小流路（５）で流体間の接触と隔離を多数回繰り返す必要があることから、任意の間隔は１ $\mu\text{m}$ ～１０００ $\mu\text{m}$ 程度が好ましく、仕切り壁（７）があるところと無いところの比率は、微小流路（５）の全体にわたって仕切り壁（７）があるところで流体と仕切り壁（７）が接触する面積の総和と、仕切り壁（７）がないところで流体と流体が接触する面積の総和が等しいように設定することがより好ましい。

#### 【0014】

なお、攪拌効率を高めるための微小な突起（４）と、流体境界（３）をより確実に保持するための仕切り壁（７）は、それぞれ単独で微小流路内に形成されて



いても良いし、両方が微小流路（５）の中に形成されていてもよい。

#### 【0015】

以上のような微小流路を有する微小流路基板は、例えばガラスや石英、セラミック、シリコン、あるいは金属や樹脂等の基板材料を、機械加工やレーザー加工、エッチングなどにより直接加工する事によって製作できる。また、基板材料がセラミックや樹脂の場合は、流路形状を有する金属等の鋳型を用いて成形することで製作することもできる。なお一般的に、前記微小流路基板は、流体導入口、流体排出口、および各微小流路の排出口に対応する位置に直径数mm程度の小穴を設けたカバー体と積層一体化させた微小流路構造体として使用する。カバー体と微小流路基板をの接合方法としては、基板材料がセラミックスや金属の場合は、ハンダ付けや接着剤を用いたり、基板材料がガラスや石英、樹脂の場合は、百度～千数百度の高温下で荷重をかけて熱接合させたり、基板材料がシリコンの場合は洗浄により表面を活性化させて常温で接合させるなどそれぞれの基板材料に適した接合方法が用いられる。

#### 【0016】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。なお本発明は、これらの実施例のみに限定されるものではなく、発明の要旨を逸脱しない範囲で、任意に変更が可能であることは言うまでもない。

##### （実施例）

第１の実施例として、図６に示すように、ダブルＹ字状の微小流路構造体を製作した。形成した微小流路の幅は $240\mu\text{m}$ 、深さは $60\mu\text{m}$ 、長さ $30\text{mm}$ である。また、流路の中央付近には、図５に示したような高さ $3\mu\text{m}$ の仕切り壁（７）を形成した。流路は、 $70\text{mm}\times 38\text{mm}\times 1\text{mm}$ （厚さ）のバイレックス（登録商標）（登録商標）（登録商標）基板に一般的なフォトリソグラフィーとウェットエッチングにより形成し、２つの流体導入口（１１）と２つの流体排出口（１２）に相当する位置に、直径 $0.6\text{mm}$ の貫通した小穴（１９）を機械的加工手段により設けた同サイズのバイレックス（登録商標）（登録商標）基板をカバー体（２０）として熱融着により接合する事で微小流路（５）を密閉した。

## 【0017】

この微小流路（5）を用いて、エチレンジアミンのヨードメタンによるメチル化反応を行なった。流体導入口（11）の一方からエチレンジアミンの水溶液の水相に平均粒径 $5\mu\text{m}$ のシリカの微粒子を混入して送液し、もう一方の側にヨードメタンのブタノール溶液の有機相を送液した。この反応系は、エチレンジアミンがヨードメタンと反応し、N-メチルエチレンジアミンが合成され水相に抽出される反応系である。流体導入口から各溶液を送液した状態で微小流路を顕微鏡で観察したところ、水相と有機相の流体境界が観察され、流体排出口側で、水相と有機相を分岐した微小流路に分けて排出する事ができた。また、流体排出口から排出された水相を試験管で回収し、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析したところ、エチレンジアミンとN-メチルエチレンジアミンの量比が約90:10で確認され、この反応におけるN-メチルエチレンジアミンの転換率は約10%程度であった。

## （比較例）

比較例として、実施例と同じ微小流路（5）を用いて、エチレンジアミンのヨードメタンによるメチル化反応を行なった。流体導入口（11）の一方からエチレンジアミンの水溶液の水相を送液し、もう一方の側にヨードメタンのブタノール溶液の有機相を送液した。流体導入口から各溶液を送液した状態で微小流路を顕微鏡で観察したところ、水相と有機相の流体境界が観察され、流体排出口側で、水相と有機相を分岐した微小流路に分けて排出する事ができた。また、流体排出口から排出された水相を試験管で回収し、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析したところ、エチレンジアミンとN-メチルエチレンジアミンの量比が約93:7で確認され、この反応におけるN-メチルエチレンジアミンの転換率は約7%程度であった。

## 【0018】

以上の実施例と比較例から、本発明により、流体に微粒子を混入させて微小流路に送液することで、1つあるいは複数の流体を各々の流体内で流体境界を保ちながら攪拌することができ、反応に必要な原料を含んだ流体を互いの流体境界で接触させて反応を起こす場合、各流体境界を保ちながら反応生成物が流体境界で

蓄積されることが無く、その流体内ですみやかに反応生成物が拡散していく微小流路を有する微小流路構造体を提供することが可能となったことがわかる。

【0019】

【発明の効果】

本発明によれば、以下の効果を奏することができる。

1) 本発明の流体攪拌方法は、2種以上の流体が、隣り合う流体と流体進行方向に沿って接触し、この2種以上の流体の境界を保ちながら流れる形状をした微小流路を有する構造体に対し、流体に微粒子を混入させ、流体境界を保ちながら各々の流体内で攪拌方法であり、このようにすることで、流体に混入した微粒子が流体内で動き、流体の流れの方向が変化するので、微粒子が混入した流体のみが攪拌される。これにより、反応に必要な原料を含んだ2種以上の流体を微小流路に導入し、微小流路内で流体の進行方向に互いの流体境界で接触させて反応を起こさせ、反応生成物を反応相から抽出相に抽出し分離する場合、各流体の流体境界が保たれながらその流体内で攪拌されるため、反応生成物が流体境界で蓄積されずに抽出相内でよりすみやかに均一に分散させることができる。これにより抽出相での十分な抽出効果を得ることができ、各流体が流体境界を保持しているので、生成物が抽出された抽出相を反応相から容易に分離することができ、引続きおこる副反応の抑制等の効果を十分に得ることができる。

2) 本発明の流体攪拌方法に用いられる微小流路構造体は、流体を導入するための2以上の導入口と、導入された前記流体を流す1以上の微小流路と、前記流体を排出する1以上の排出口とを有し、前記微小流路が前記導入口及び前記排出口に連通した微小流路構造体であって、前記流体導入口から攪拌する流体に微粒子を混入させて導入することで、微小流路構造体内部にポンプや圧電素子などによる機械的ミキサーやそれらを駆動する電源などを設置すること無く、流体を導入する送液ポンプなどは微小流路構造体の外部に設置し、微粒子を混入した流体を微小流路に導入するだけで微粒子が混入した流体内で動くことにより流体の流れの方向が変化して攪拌効果を得ることができる。

3) 本発明の流体攪拌方法は、微粒子を混入する流体が親水性の場合は微粒子の表面が親水性の微粒子を混入させ、微粒子を混入する流体が疎水性の場合は微粒

子の表面が疎水性である微粒子を混入させることで、各流体内で攪拌を行なった場合でも、微粒子が流体境界を越えて動くことを抑えることができ、層流と層流の流体境界を確実に保持することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 Y字状微小流路内における層流を示す概念図である。

【図2】 ダブルY字状微小流路内における層流を示す概念図である。

【図3】 微小流路の片側の流体に微粒子を混入した例を示す概念図である。

【図4】 微小流路の片側の内壁に複数の微細な突起を形成し、微小流路の突起が形成された側の流体に微粒子を混入した例を示す概念図である。

【図5】 微小流路の底面に流体境界に位置する仕切り壁を形成した例を示す概念図である。

【図6】 実施例用いた微小流路構造体を製作する手順を示す図である。

【符号の説明】

- 1 : 水相
- 2 : 有機相
- 3 : 流体境界
- 4 : 突起
- 5 : 微小流路
- 6 : 微小流路基板
- 7 : 仕切り壁
- 8 : 微粒子
- 9 : 微小流路の幅
- 10 : 微小流路の深さ
- 11 : 流体導入口
- 12 : 流体排出口
- 13 : 底面
- 14 : 上面
- 15 : 側面
- 16 : 流体の進行方向

17: 流体境界の幅

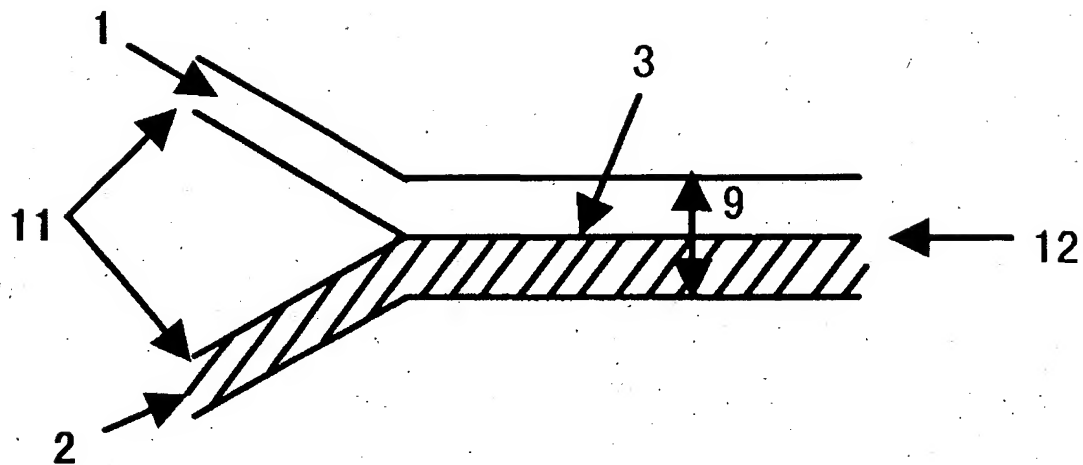
18: 微粒子の動き

19: 小穴

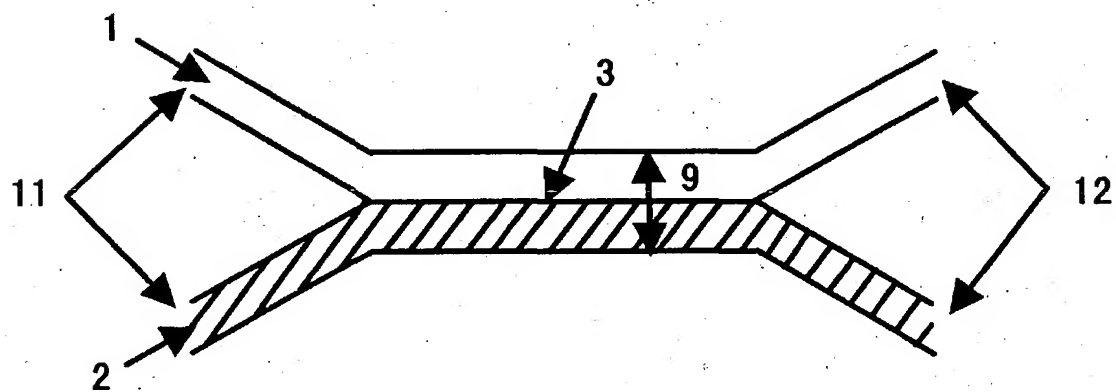
20: カバー体

【書類名】図面

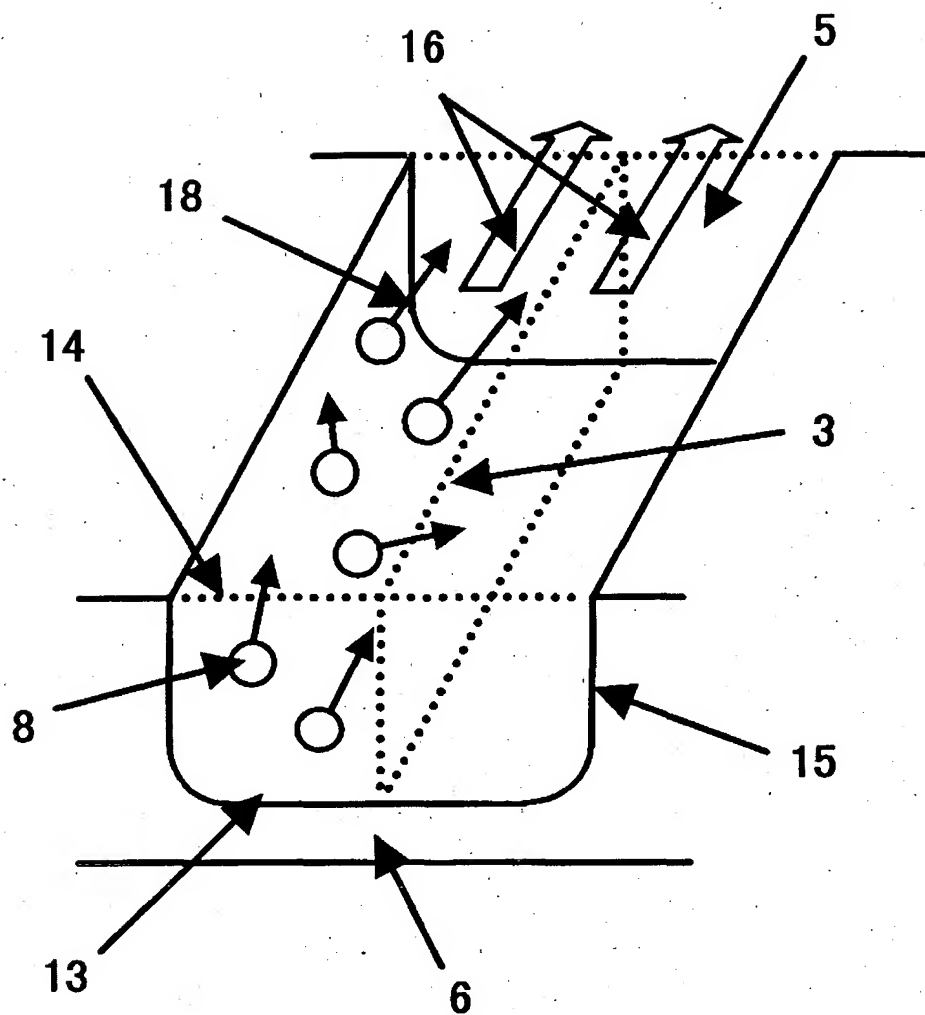
【図1】



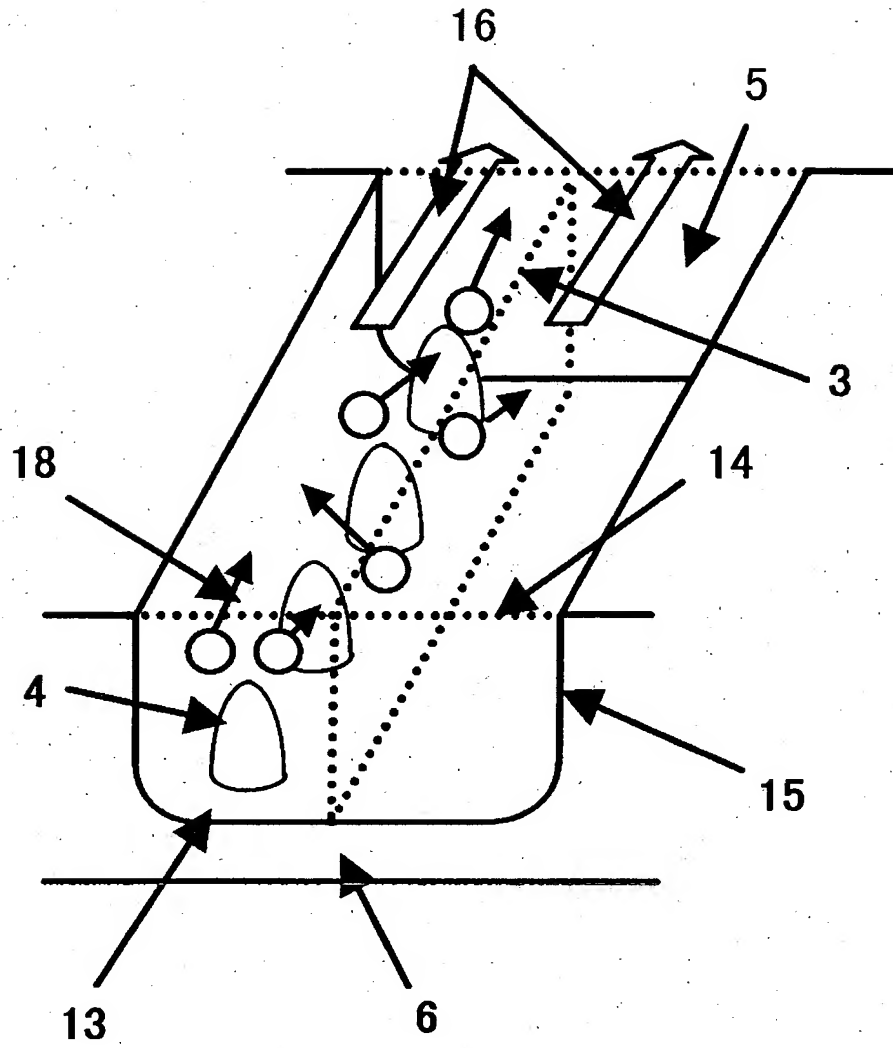
【図2】



【図3】

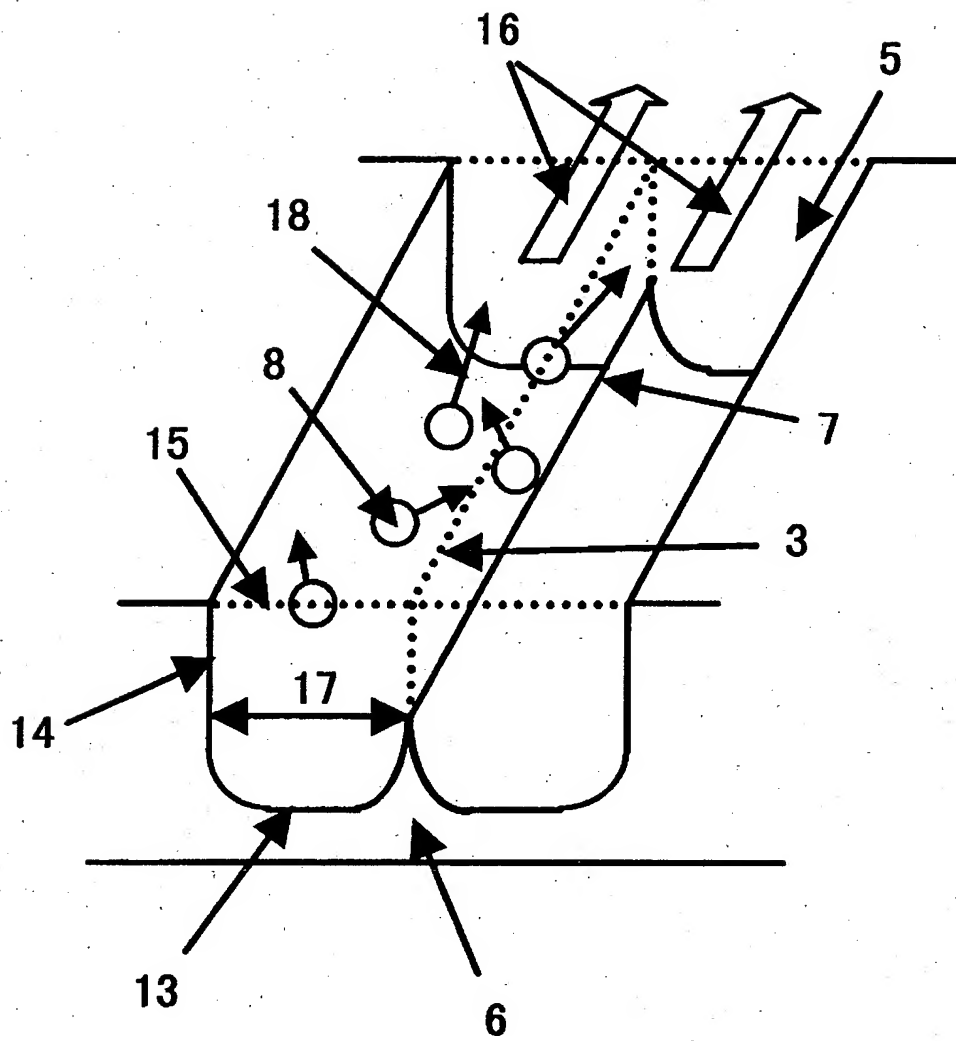


【図4】

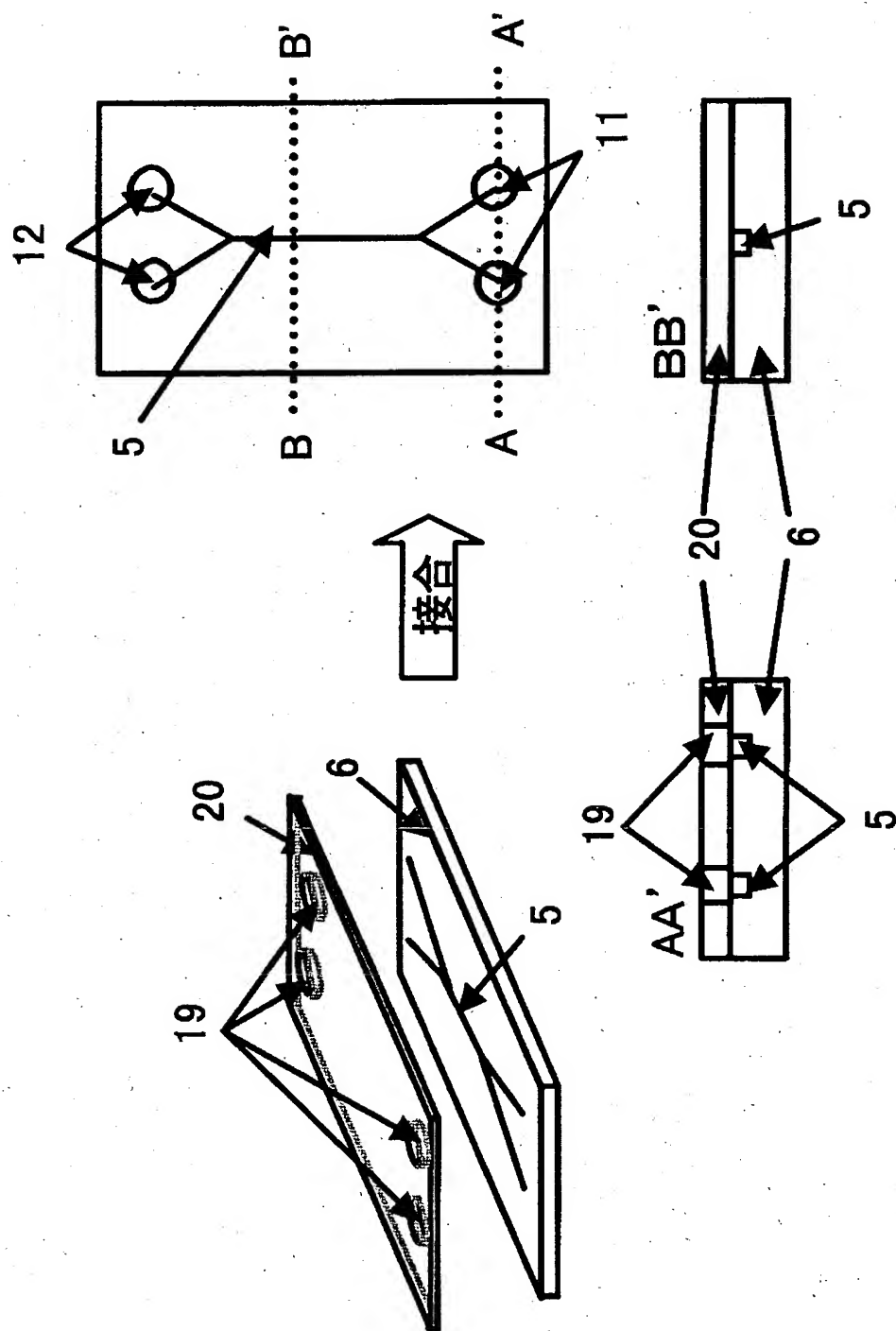




【図5】



【図6】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】反応に必要な原料を含んだ2種以上の流体が、隣り合う流体と流体進行方向に沿って接触し、流体境界を保ちながら流れる形状をした微小流路を有する構造体において、前記流体境界で2種以上の流体を接触させて反応を起こさせ、生成物を反応相から抽出相に抽出し分離する場合、微小流路内で各流体の流体境界を保ちながら、反応生成物が流体境界で蓄積されずに抽出相内でよりすみやかに均一に分散させるための微小流路内の流体を攪拌する方法を提供する。

【解決手段】2種以上の流体が、隣り合う流体と流体進行方向に沿って接触し、前記2種以上の流体の境界を保ちながら流れる形状をした微小流路を有する構造体に対し、前記流体に微粒子を混入させ、流体境界を保ちながら各々の流体内で攪拌することを特徴とする流体攪拌方法を用いる。

【選択図】なし

特2002-206745

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-206745
受付番号	50201040477
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 7月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 7月16日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003300]

1. 変更年月日 1990年12月 2日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 山口県新南陽市開成町4560番地  
氏 名 東ソー株式会社
2. 変更年月日 2003年 4月21日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 山口県周南市開成町4560番地  
氏 名 東ソー株式会社